

核磁気共鳴スペクトル測定法

核磁気共鳴スペクトル測定法 (NMR) は、有機化合物の同定試験や構造解析の手法として、あるいは正確な定量法として広く普及しています。

私ども、日本食品分析センターでは、医薬品(原薬及び製剤)、医薬品原料、医薬部外品等について、NMR による各種確認試験、純度試験及び定量試験を実施しております。また、製造販売承認申請に必要な実測値の測定試験及び分析法バリデーションについても信頼性基準で受託しております。

医薬品等の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定に関する手順や試験の進め方についてご提案致します。

確認試験、純度試験

医薬品原料等の構造が相違ないことを確認する試験には、赤外や紫外可視吸収スペクトルによる試験が設定されますが、より精細な構造情報の取得が必要とされる場合には NMR による規格試験が設定されています。

日本薬局方 (JP) では一般試験法に記載されているほか、セフェム系抗生物質などの各条には NMR による確認試験が設定されています。また、各条ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムでは、偽成分である過硫酸化コンドロイチン硫酸の混入を検出するために NMR による純度試験が設定されています。

米国薬局方 (USP) 及び欧州薬局方 (EP) に記載されている NMR を用いた種々の規格試験についても受託しております。

このほか、測定したスペクトルから確認試験等の規格を設定し、ご提案することも可能です。

定量 NMR

定量 NMR (qNMR) による各種定量試験を受託しております。米国薬局方 (USP) 及び欧州薬局方 (EP) の各条に記載されている部分置換基の比率を求める試験のほか、日本薬局方 (JP) に記載されている認証標準物質を利用した内標準法による有機化合物の純度測定も受託しております。

スペクトルデータの測定・規格試験の設定

対象物質の構造解析を実施し、その帰属データを提出します。また、帰属データに基づいて確認試験法を設定・提案することも可能です。

定量分析試験法の設定・方法バリデーションの実施

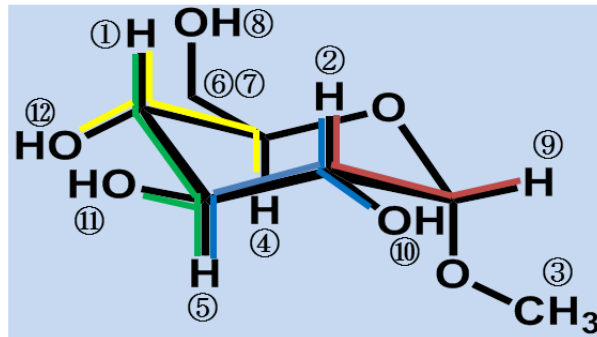
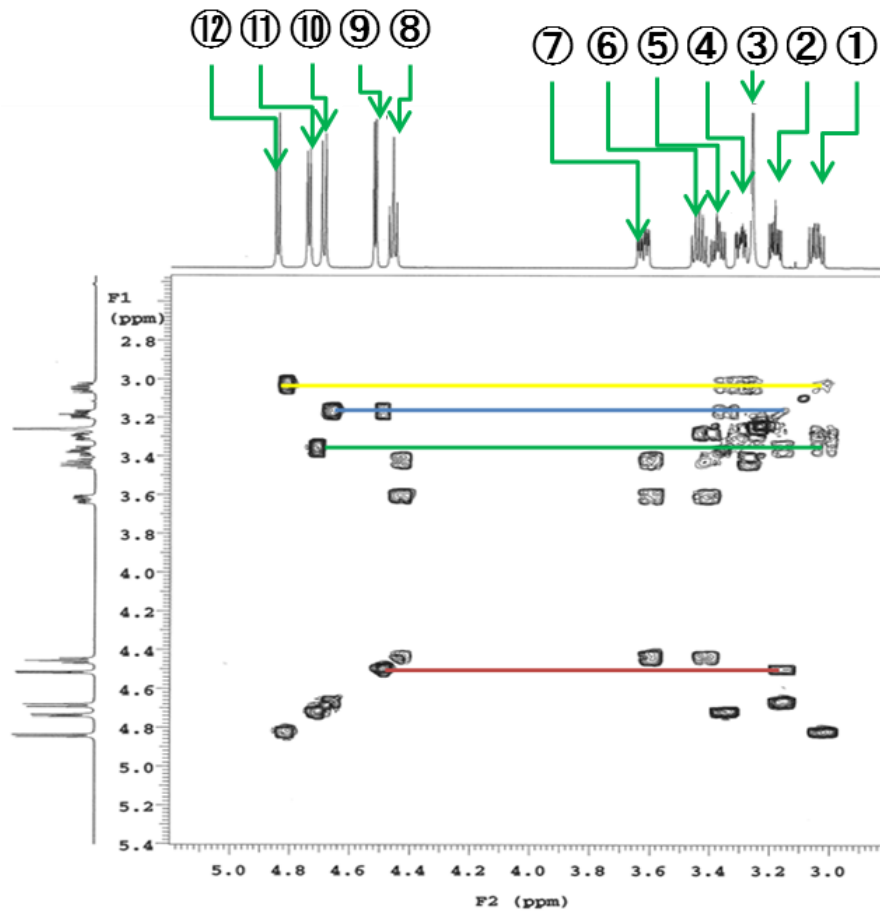
qNMR (絶対定量法・相対定量法) による定量分析試験法を検討し、ご提案致します。また、定量分析法のバリデーション試験を実施し、その性能を検証することも可能です。

NMR 測定例

NMR の測定・解析及びスペクトルの帰属、さらに確認試験法の設定までの流れを、メチル- α -D-グルコピラノシドの例をふまえてご紹介致します。

スペクトルの帰属・確認試験法の設定

1, 測定対象の一次元及び二次元スペクトルを測定します。


 メチル- α -D-グルコピラノシドの構造式

 メチル- α -D-グルコピラノシドの NMR スペクトルの一例

 ^1H - ^1H -COSY (二次元 NMR) スペクトル

2, スペクトルを解析して, 構造の推定やスペクトルの帰属を行います。

メチル- α -D-グルコピラノシドの帰属表

シグナル番号	化学シフト δ (ppm)	多重度	面積強度比	帰属
①	3.05	二重の二重の二重線	1	4位メチン基
②	3.19	二重の二重の二重線	1	2位メチン基
③	3.26	単一線	3	1位メチル基
④	3.30	二重の二重の二重線	1	5位メチン基
⑤	3.38	二重の二重の二重線	1	3位メチン基
⑥	3.44	二重の二重の二重線	1	6位メチレン基
⑦	3.63	二重の二重の二重線	1	6位メチレン基
⑧	4.46	三重線	1	6位水酸基
⑨	4.52	二重線	1	1位メチン基
⑩	4.69	二重線	1	2位水酸基
⑪	4.74	二重線	1	3位水酸基
⑫	4.84	二重線	1	4位水酸基

3, 解析結果から, 確認試験規格等を設定します。

本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化ジメチルスルホキシド溶液(1→10)につき, 核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により¹Hを測定するとき, δ 3.1 ppm付近及び δ 3.2 ppm付近に多重線のシグナルA及びBを, δ 3.26 ppmに単一線のシグナルCを, δ 3.30 ppm, δ 3.38 ppm, δ 3.44 ppm及び δ 3.6 ppm付近に多重線のシグナルD, E, F及びGを, δ 4.46 ppmに三重線のシグナルHを, δ 4.52 ppm, δ 4.69 ppm, δ 4.74 ppm及び δ 4.8 ppm付近に二重線のシグナルI, J, K及びLを示し, 各シグナルの面積強度比A:B:C:D:E:F:G:H:I:J:K:Lはほぼ1:1:3:1:1:1:1:1:1:1:1:1である。

なお, 重水素化ジメチルスルホキシドはアンプル封入品を用い, 測定温度は25℃に設定する。

設定した確認試験規格の一例